

## 대사증후군 치료 및 관리 – 2형 당뇨병 –



차봉수 교수  
연세의대 내분비내과

대사증후군이란 유전적 소인과 함께 비만, 운동부족, 스트레스, 과식, 약물남용 등의 원인이 복합되어 대사조절에 중요한 인슐린의 작용을 둔화시키는 ‘인슐린 저항성’ 상태가 초래되고 이를 보상하려는 고인슐린혈증 상태가 장기간 지속되면서 여러 가지 임상 질환이 나타나는 것을 말한다. 증후군이란 여러 가지 임상 현상들의 집단이 여러 가지 경우의 수로 표현된다는 것이다.

즉, 당뇨병을 포함한 내당뇨장애, 고혈압, 비만, 이상지혈증, 동맥경화증(심혈관질환,

중풍, 하지 혈관질환 등)등이 경우에 따라서는 한 두개 또는 여러 가지가 동시에 나타날 수 있는데 어떤 현상이 먼저 나타나는 가의 차이일 뿐 결국은 모든 현상이 발현될 수 있으며 최종적으로는 전신에 동맥경화증의 진행을 가속화한다는 것이다. 따라서 대사증후군에서 나타나는 현상은 같은 공통분모를 가지고 있기 때문에 치료에 있어서도 대사증후군의 각기 임상질환을 치료함과 동시에 근본 원인을 개선하려는 노력이 동반되어야 하겠다.

대사증후군의 주 원인인 ‘인슐린 저항성’이 있으면 인슐린의 작용을 극복하기 위해 ‘고인슐린혈증’ 즉, 혈청인슐린이 고농도로 유지되면서 대사증후군의 여러 임상양상들이 나타나게 된다. 인슐린 저항성을 가장 잘 반영한다고 생각하는 이상지혈증을 동반한 여러 임상증상은 인슐린 분비가 나름 충분히 이루어 질 때 뚜렷히 나타나게 된다. 따라서 대사증후군의 임상양상이 뚜렷한 시기의 혈당장애는 당뇨병 상태보다는 ‘당뇨병 전단계(pre-diabetes stage)’일 경우가 많다. 이 시기를 지나 전격 당뇨병 시기가 되면 오히려 인슐린 분비 장애가 동반되어 이 전 뚜렷한 현상들이 가려지는 시기로 진행한다. 따라서 당뇨병 전단계에서 특히 강조되어야 할 부분은 역시 생활습관의 개선이다. 규칙적인 운동과 체중감량은 가장 중요하면서도 가장 도달하기 어려운 목표로 생각한다. 어렵다고 그만 둘 문제는 아니다. 대사증후군이 극명한 시기인 당뇨병 전단계에서는 원칙에 준하는 생활습관의 개선을 가장 강조해야 할 시기이다. 하지만 이 시기를 지나 당뇨병 단계에 오면 동일한 생활습관의 개선과 함께 적극적인 혈당 관리가 같이 필요하다.

제2형의 당뇨병의 병인은 인슐린 저항성과 이를 극복하지 못한 인슐린 분비장애의 공동 원인으로 발생한다. 사람에 따라 다양한 원인이 가능하나 기본적으로 이 두가지 복합원인은 다소 경증의 차이가 있으나 반드시 있

다는 뜻이다. 일반적으로 마른 당뇨병보다는 비만한 당뇨병이 조금 더 인슐린 저항성이 우세한 셈이지만 마른 당뇨병환자도 나름 인슐린 저항성의 요소를 가지고 있다. 또한 당뇨병은 당뇨병 전단계를 5~10년간 가지고 있다는 점을 고려하면 모든 당뇨병환자는 많거나 혹은 다소 적은 만큼의 인슐린 저항성을 가지고 있고 그 현상을 오랜 기간 가지고 있다가 당뇨병이 발생하여 ‘고혈당’이라는 추가적인 부담을 가지게 되는 병이라 정의할 수 있다.

최근 제2형 당뇨병 관리와 관련된 장기간 관찰 연구들(UKPDS, Steno-2 study, 등)을 보면 당뇨병, 특히 2형의 경우 혈당 조절 뿐 아니라 당뇨병과 흔히 동반하는 문제들, 고혈압, 고지혈증, 이상지혈증, 비만, 등을 모두 같이 관리해 주는 것이 가장 효과적인 관리임이 입증되었다. 따라서 대사증후군의 측면을 가능한 모든 방법을 이용하여 관리하여야 하며 이런 측면에서 고혈당도 적극적으로 조절해야 한다는 점을 염두에 두어야 되겠다. 대사증후군의 관리와 마찬가지로 제2형 당뇨병의 관리도 생활습관의 개선과 적절한 약제요법이 있다. 간략히 소개하고자 한다.

## 1. 생활습관의 개선

### 가. 식사요법

식사량은 체중을 통해 조절하도록 하면 좋다. 적게 먹어도 체중이 증가한다고는 볼 수

없다. 물론 부종이 있거나 합병증을 동반한 경우 등을 제외한다면 식사량의 적절함은 체중으로 관리하도록 하면 좋다. 정상 체중이면 그 체중을 중심으로, 과체중 또는 비만인 경우는 현재의 체중에서 2~3kg 정도의 감량이 되는 정도로 권하는 것이 현실적으로 적절하다고 생각한다. 무리하게 일시에 감량한 체중이 어느 순간에 원래대로 돌아왔다 면 필경 대사상태는 더 나빠진 상태로 변했다고 보면 된다. 즉 요요현상은 상태를 더 악화시킬 수 있다.

식사의 내용은 일반 상식에 준하면 되겠다. 임상에서 환자들이 식이요법에 대해 매우 궁금해 하시지만 사실은 대부분 상식적인 선을 알고 있다. 당뇨병 환자니까 무슨 특별한 음식을 먹어야 하고 또는 어떤 음식은 절대 금해야 하고... 등등은 없다는 것을 강조하면 좋겠다. 특별한 금기사항이 없다면 일반적으로 충분한 양의 양질의 단백질을 섭취하도록 권하고 단순 탄수화물의 음식을 조금씩 줄여가는 것이 좋겠다. 그리고 나머지는 가능한 골고루 먹는 것을 권하면 된다.

#### 나. 운동 요법

다음의 사항을 고려하면 좋다.

① 운동 전 평가: 운동 프로그램에 들어가기 전에 충분한 문진과 이학적 검사를 시행하여 심혈관 질환, 혈관성 병변, 대사장애, 신경학적 합병증 유무를 진단한다. 당뇨병 환자들은 무증상의 혀혈성 심질환 발생위험이 높으므로 특별히 운동량을 급격히 늘리고자

한다면 한번쯤은 운동부하 검사를 받는 것 이 좋겠다.

② 운동 형태: 혈당조절, 심폐기능 및 혈중지질치 개선에 가장 효과가 좋은 유산소성 운동이 주로 추천된다. 그러나 운동의 종류를 정하는 데에는 연령, 당뇨병과 관련된 합병증 및 다른 질병 유무를 고려해야 한다. 일반적으로 자신에게 가장 적합하고 또 규칙적으로 할 수 있는 운동을 고를 수 있는 사람은 환자 자신이다. 시간과 장소의 제약없이 할 수 있는 운동 가운데에서 융통성 있게 선택하는 방법이 운동을 지속적으로 하는 데에 도움이 된다.

③ 운동 강도: 운동강도는 최대 능력의 40~80%에서 쳐방할 수 있으나 당뇨환자의 운동강도 결정은 자신이 스스로 느끼는 신체적 변화를 기준으로 선택하는 것이 중요하다. 예를 들면 이마에 땀이 흐르는 정도, 숨이 차는 정도, 땀에 옷이 젖는 정도 등과 같은 내용으로 제시하는 것이 좋다. 제 2형 당뇨 환자들은 운동강도를 일정하게 유지하면서 운동시간을 늘려나가도록 하며 일반적으로 수축기 혈압이 180mmHg 이상 상승하지 않는 범위에서 강도를 결정한다.

④ 운동 시간: 너무 짧으면 원하는 효과를 얻기 어렵고 너무 길면 근골격계 손상 등의 부작용이 발생할 위험이 높다. 칼로리 소모를 극대화하기 위해서는 한번에 40~60분이

좋다.

⑤ 운동 빈도: 혈당조절과 인슐린 감수성 개선 효과를 얻기 위해서는 적어도 주 4회 이상하여야 하며, 체중조절이 필요한 경우에는 주5회 이상 시행한다.

⑥ 합병증 예방: 준비운동과 정리운동을 반드시 시행한다. 운동의 종류 및 강도를 주의 깊게 선택하여 환자에게 교육한다. 환자는 혈당을 검사하고 의료진은 전반적인 프로그램을 관리하도록 한다.

## 2. 약물요법

대사증후군 치료이면서 혈당강하효과가 있기 위해서는 인슐린 저항성을 감소시키는 효과가 있어야 하겠다. 따라서 ‘insulin saver’인 메트포민과 ‘insulin sensitizer’인 thiazolidinediones(TZDs) 계열의 약이 가장 중요하다. 하지만 앞서 언급한데로 이미 제 2형 당뇨병의 단계로 들어온 이상 고혈당을 잘 치료하는 것도 장기적으로 대사증후군을 관리하는데 중요하기 때문에 모든 혈당 강하약제를 사용할 수 있음을 기억해야 한다. 메트포민과 TZD에 대해 자세히 언급하고 나머지 약제를 묶어 설명하고자 한다.

### 가) 메트포민

메트포민은 인슐린분비를 자극하는 작용과

는 무관하게 혈당을 떨어뜨린다. 그러나 혈당 강하 효과는 인슐린분비가 어느 정도 유지되고 있는 경우에 나타나기 때문에 상대적으로 비만한 2형 당뇨병환자에서 효과적으로 사용할 수 있다.

메트포민의 작용기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았으나 가장 주된 작용은 간에서의 포도당신생(glucconeogenesis)을 감소시키고 말초에서 인슐린 감수성을 증가시킴(insulin sensitizing effect)으로 혈당을 떨어뜨린다고 알려져 있다.

부수적으로 식욕을 저하시켜 체중을 감소시키는 효과도 갖고 있으며, 치료 용량에서는 저혈당을 유발하지 않는다. 일부 연구에서 메트포민을 치료한 동물에서 인슐린분비능이 개선되었다고 보고하고 있으나 이는 메트포민이 췌장 베타세포에 직접 작용한다기보다는 혈당 강하효과에 의한 이차적인 결과라고 생각된다.

메트포민은 식사요법 및 운동요법으로 혈당이 조절되지 않는 모든 제 2형 당뇨병 환자에서 사용할 수 있으나, 그 중에도 비만한 당뇨병이 주요 적응증이며, 1~2개월 이상의 식사요법과 운동요법으로 혈당 조절이 안되는 경우에 일차 치료로서 투여할 수 있으며, 인슐린 분비 촉진제나 알파글루코시다제 억제제 혹은 thiazolidinediones계 약제 등과 병합요법으로도 사용할 수 있다.

아주 드물지만 유산혈증(lactic acidosis)의

가능성을 고려해야 한다. 유산혈증 발생의 가능성이 높은 환자, 즉 대사성 산혈증, 만성 폐질환, 심부전증, 급성 심근경색증, 심한 감염증, 간 및 신기능장애가 있거나, 65세 이상의 고령, 알코올 중독자 혹은 장기적인 음주자, 임신 수유부 등에서는 사용을 해서는 안되며, 이미 사용중에 이런 상황이 발생하면 곧 중단해야 한다.

국내에서 여러 종류의 메트포민이 시판되고 있다(Glucophage®, Glupa®, Glumeform-in®, Glupermin®, Greenphage®, Gluconil®, Daimit®, Meformin®).

메트포민의 부작용으로는 식욕감퇴, 오심, 구토, 설사 등의 소화기계 장애가 가장 많으며 대개 사용 초기에 나타난다. 대략 10~30%에서 이런 소화기계 증상이 나타나지만 대부분에서는 시간이 지남에 따라 차츰 호전된다. 또 증상을 줄이기 위하여 고혈당의 정도와 상관없이 적은 용량부터 시작하여 점차 양을 증량하면 부작용을 줄일 수 있다.

국내에는 250~1000 mg의 다양한 용량의 정제가 사용되고 있으며 초기 용량으로 1회 250 mg, 1일 500 mg으로 시작하여 부작용 유무를 관찰하며, 1~2주일 간격으로 점차 증량하여 적정량을 결정한다. 대체로 1일 1~2.5 g 범위내에서 2~3회 분할투여 한다. 메트포민은 식사와 무관하게 복용할 수 있어 편한 시간에 복용하면 된다.

위염이나 위궤양 치료에 사용하는 cimetidine과 같은 H<sub>2</sub> 차단제는 메트포민의 신장 배설을 감소시켜 혈중 농도를 높이므로 주의를 요하며, 요오드조영제를 다량 사용하는 방사선 검사시에 예측하지 못한 급성 신부전은 메트포민의 신장배설을 감소시킬 수 있으므로 주의를 요한다.

나) Thiazolidinedione 계  
1980년대 들어 thiazolidinedione(TZD) 화합물인 ciglitazone이 인슐린 저항성을 개선시키는 약물로 소개된 이후 이와 유사 화합물(troglitazone, resiglitazone, pioglitazone, englitazone) 등이 개발되어, 당뇨병 환자에서 관찰되고 있는 말초조직에서의 인슐린 저항성을 개선시는 효과가 알려지기 시작했다. 췌장의 베타세포를 자극하는 효과는 없기 때문에 인슐린의 분비는 증가시키지 않으며, 인슐린 저항성이 있는 경우 인슐린의 감수성을 증가시켜서 고혈당을 감소시킨다. 그러나 인슐린 감수성이 정상인 경우에는 영향이 없고, 인슐린 결핍이 심한 경우에도 혈당강하 효과가 관찰되지 않는다. 마치 메트포민과 같이 인슐린이 존재해야만 혈당강하 효과가 나타난다. 또 단독투여시 저혈당도 발생하지 않는다.

TZD제제는 Zucker rat, ob/ob mouse 등 인슐린저항성 실험동물모델 및 2형 당뇨병 환자에서 뚜렷한 혈당강하효과를 보이며, 그 작용기전은 인슐린의 표적장기인 근육, 간

및 지방조직에서 인슐린 작용을 증가시키는데 있다. TZD 제제의 수용체는 세포핵내에 위치하는 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma(PPAR $\gamma$ )이며, TZD 제제와 이 수용체가 결합한 후 그 결합체는 전사인자(transcription factor)로 작용하여, 인슐린에 반응하는 여러 종류의 단백질뿐만 아니라 지질 및 탄수화물 대사에 관련된 수십 가지의 단백질 발현에 양향을 미치는 것으로 보고 되고 있다. 현재까지 여러 종류의 약제가 개발되었으며 이들은 구조적으로는 서로 비슷하며, 저혈당을 유발하지 않고 인슐린 분비를 유의하게 증가시키지 않는다. 오히려 인슐린작용을 증가시켜 인슐린분비량을 줄이는 효과에 의해 혈중 인슐린농도가 낮아질 수 있다.

TZD 제제는 ciglitazone, pioglitazone, englitazone, troglitazone 및 darquitazone 등의 약제를 총칭하며, 이 중 troglitazone(Rezulin®, Noscal®)은 예기치 못하는(idiosyncratic side effect) 심각한 간독성부작용으로 2000년 4월부터 미국에서 사용이 금지되었고, 2000년 들어 pioglitazone(Actos®) 및 rosiglitazone(Avandia®)이 개발되어 전세계적으로 널리 사용되고 있으나 최근 Avandia는 심혈관계 안정성의 문제로 시장에서 사라질 가능성이 높아졌다.

적응증으로는 식사요법 및 운동요법으로 혈당이 조절되지 않는 모든 제 2형 당뇨병 환자에서 사용할 수 있으며, 그 중에도 인슐린

저항성이 크다고 생각되는 경우가 주요 적응증이다. 인슐린 분비촉진제나 메트포민을 포함한 대부분의 약제와 병합요법으로 사용할 수 있다.

이 계열의 약은 나름의 특수한 효능을 가지기 때문에 어떤 약제와도 독립적인 효과를 보일 수 있어 인슐린과도 복합 처방이 가능하다. 대사증후군의 근본된 병리이며 제2형 당뇨병에서도 주요한 ‘인슐린 저항성’을 개선한다는 측면에서만 본다면 TZD 계열의 약효를 대신할 약제가 아직은 없는 실정이다

대사증후군의 근본된 병리이며 제2형 당뇨병에서도 주요한 ‘인슐린 저항성’을 개선한다는 측면에서만 본다면 TZD 계열의 약효를 대신할 약제가 아직은 없는 실정이다.

#### 다) 다른 기전의 혈당 강하제들

제2형 당뇨병은 인슐린 저항성이 있으면서 보상적인 과인슐린분비상태, 즉 당뇨병 전 단계를 거쳐 당뇨병의 단계로 진행한다. 따라서 대부분의 제2형 당뇨병은 인슐린 저항성을 가지지만 또 반드시 인슐린 분비장애도 가지고 있는 셈이다. 체중관리 및 규칙적인 운동과 같은 생활요법도 혈당 조절에 중요하지만 적절한 약제를 사용함으로 인해 고혈당을 해결하는 것 역시 중요함을 잊으면 안된다.

설폰요소제는 가장 대표적인 혈당 강하제이

며 아마 가장 많이 처방되어온 약제일 것이다. 과거 이 계열의 약은 인슐린 분비를 자극하기 때문에 아무리 혈당이 높아도 비만한 경우(즉, 인슐린 저항성이 심한 경우)에는 사용하는 것에 대해 주저하는 경향이 있었다. 하지만 이 약제를 적절히 사용하면서 체중의 변화를 주의하고 또 다양한 인슐린 효과증진제를 함께 사용한다면 이론적인 걱정은 그리 문제가 되지 않을 것으로 생각한다. 알파-글루코시다제 억제제는 음식물의 탄수화물의 흡수를 더디게 하는 약제로 이 약 역시 비만에 어느 정도 효과가 있는 약제로 복합 처방에 추가적인 효과를 가진다.

최근 인크레틴 효능제(DPP-4 inhibitor, GLP-1 analogue 등)가 매우 많이 출시되어 사용되고 있는데 이 역시 인슐린 분비를 촉진시키는 효과가 있지만 저혈당이 거의 없고 체중 증가의 가능성성이 적어 효과적인 약제로 사용될 수 있다. 그렇다면 인슐린 주사는 어떨까? 필요하다면 적절한 시기에 시작하는 것이 좋겠다. 우리가 생각하는 인슐린 저항성이란, 인슐린이란 호르몬(물론 정상적인 호르몬이다)이 인슐린 수용체에 결합하였는데도 세포내부에서 그 효과가 감소되는 현상을 의미한다. 즉, 인슐린의 문제가 아니라 인슐린의 효과가 나타나야 하는 세포내 환경의 문제인 것이다. 주사한 인슐린에 의해 혈당이 잘 조절된다면 그 자체로 의미가 있다. 다행이 최근에 개발된 인슐린 제제는

인슐린 유사제들로, 인체에서 분비되어 혈중 농도로 반영되는 것과 거의 유사한 시간대에 작용할 수 있어 예전의 인슐린제제에서 흔히 동반되는 체중증가나 저혈당이 비교적 적으면서 혈당조절은 잘되는 효능을 가진다고 생각한다. 따라서 인슐린 분비능이 상대적으로 많이 부족한 경우, 고혈당의 관리에 있어서 인슐린의 적절한 투여는 장기간 혈당 관리에 중요한 수단이 될 수 있다.

## 결 론

미국의 경우 대사증후군의 주요 임상질환을 하나도 가지지 않은 경우는 성인인구의 20%에 불과하다고 한다.

대사증후군의 증가는 현대를 살아가는 이상 남의 일이 아닌 상황에 살고 있다. 하지만 대사증후군의 원인과 중요성이 점차 밝혀져 가고 있고 많은 연구자들이 노력하고 있는 바 획기적인 약제가 개발될 가능성이 많다고 생각한다.

하지만 대사증후군의 근본된 예방 또는 치료는 적당한 체중유지와 정기적인 운동을 통해 생활습관의 잘못을 개선시키는 것이 무엇보다 중요하다는 인식을 가지는 것이 중요하다고 생각한다.

그와 함께 각각의 질환, 예를 들면 제2형 당뇨병의 발생시 개별화하되 적극적인 방법을 적용하여 철저히 혈당을 조절하는 것이 중요하다는 것을 알아야 하겠다.